

①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift  
⑩ DE 41 40 195 A 1

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>:  
B01 J 13/00  
A 61 K 9/10

②① Aktenzeichen: P 41 40 195.6  
②② Anmeldetag: 5. 12. 91  
②③ Offenlegungstag: 17. 6. 93

DE 41 40 195 A 1

⑦① Anmelder:  
Alfatec-Pharma GmbH, 6900 Heidelberg, DE

⑦④ Vertreter:  
Kuhnen, R., Dipl.-Ing.; Wacker, P., Dipl.-Ing.  
Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Fürniß, P., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte; Hübner, H., Dipl.-Ing.,  
Rechtsanw.; Röß, W., Dipl.-Ing.Univ.; Kaiser, J.,  
Dipl.-Chem.Univ.Dr.rer.nat.; Brandl, F., Dipl.-Phys.,  
Pat.-Anwälte, 8050 Freising

⑥② Teil in: P 41 43 425.0

⑦② Erfinder:  
Wunderlich, Jens-Christian, 6900 Heidelberg, DE;  
Schick, Ursula, 6908 Wiesloch, DE; Werry, Jürgen,  
Dr., 6700 Ludwigshafen, DE; Freidenreich, Jürgen,  
Dr., 6905 Schriesheim, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung

⑤⑦ Es werden Nanosole und Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben, die es ermöglichen, kolloid-disperse Lösungen von in Wasser schwer löslichen Wirkstoffen durch Gelatine oder ihre Derivate zu stabilisieren, indem man den isoionischen Punkt (IIP, gleich Ladungsausgleich) zwischen Gelatine und den auf der Oberfläche geladenen Wirkstoffpartikeln annähernd oder vollständig einstellt. Dabei bringt man das System Wirkstoffpartikel/Gelatine dadurch zum Ladungsausgleich, daß die Oberflächenladung der Partikel durch entsprechende Gegenladung der Gelatinemoleküle kompensiert wird. Erreicht wird dies durch Einstellung einer bestimmten Ladung auf den Gelatinemolekülen, die in Abhängigkeit zu ihrem isoelektrischen Punkt (IEP) und dem pH-Wert der Lösung steht. Durch eine solche Stabilisierung des erzeugten nahezu monodispersen Zustands wird die Ostwald-Reifung der kolloiden Partikel des schwerlöslichen Wirkstoffs stark vermindert. So lassen sich insbesondere Arzneistoffe mit problematischer Bioverfügbarkeit in eine pharmazeutisch applizierbare Form mit neuen Eigenschaften bringen.

DE 41 40 195 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems von in Wasser schwerlöslichen Arzneistoffen gemäß Patentanspruch 1 bzw. von in Wasser schwer löslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen nach Anspruch 23. Sie betrifft weiterhin ein pharmazeutisch applizierbares Nanosol, d. h. ein stabiles kolloid-disperses System von in Wasser schwerlöslichen Arzneistoffen mit Gelatine gemäß Anspruch 37. Weiterhin betrifft sie ein Nanosol, d. h. ein stabiles kolloid-disperses System von in Wasser schwerlöslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen oder Gemischen von organischen Verbindungen mit Gelatine gemäß Anspruch 52.

Die Schwierigkeit, Arzneistoffe mit problematischer Bioverfügbarkeit in eine befriedigende pharmazeutisch applizierbare Form zu bringen, ist allgemein bekannt. Etwa 30% aller Wirkstoffe in Arzneimitteln fallen unter diese Gruppe. Für sie muß i. a. eine schnelle Freigabe des Wirkstoffs aus seiner Zubereitung nach der Applikation, d. h. eine schnelle Überführung in die gelöste, resorptionsfähige Form, gefordert werden, um einen akzeptablen Therapieerfolg zu erzielen. Setzt man voraus, daß der Resorptionsprozeß in vivo nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, lassen sich alle technologischen Verfahren zur Arzneistoff-Freigabeverbesserung auf die Beeinflussung zweier Parameter in der sogenannten Noyes-Whitney-Gleichung zurückführen:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot A}{d \cdot V} (c_s - c_t),$$

wobei

$\frac{dc}{dt}$  : in Lösung gehende Feststoffmenge pro Zeit = Lösungsgeschwindigkeit,

D: Diffusionskoeffizient des betreffenden Stoffmoleküls,

A: effektive Feststoff- bzw. Kristalloberfläche, die dem Lösemittel zugänglich ist (benetzbare Oberfläche),

d: Dicke der Diffusionsschicht,

V: Lösungsmittelvolumen,

$c_s$ : Sättigungslöslichkeit des betreffenden Stoffs und

$c_t$ : in Lösung herrschende Konzentration des betreffenden Stoffs zur Zeit t

bedeuten. Diese Gleichung gibt einen mathematischen Ausdruck für die Lösegeschwindigkeit von Substanzen allgemein (hier Arzneistoffen) an. Dabei sind die für den Pharmazeuten änderbaren Zielgrößen einzig die Sättigungskonzentration (Sättigungslöslichkeit) des Arzneistoffes sowie die effektiv durch das Lösungsmittel angreifbare Stoffoberfläche. Eine Vergrößerung dieser beiden Parameter sollte auch eine Erhöhung der Lösegeschwindigkeit zur Folge haben.

Klassische Verfahren zur Erhöhung der Sättigungslöslichkeit von Arzneistoffen sind z. B.:

- a) die Zugabe von mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln, bzw.
- b) der Einsatz von hydrotropen Stoffen.

Diese Maßnahmen haben aber den Nachteil, daß sie zum einen den Organismus mit toxikologisch bedenklichen Stoffen belasten, zum anderen kann eine erhöhte Löslichkeit in vivo durch die Rekristallisationsvorgänge zunichte gemacht werden. Oft reicht außerdem die anzuwendende Menge nicht aus, um eine erforderliche Arzneistoffdosis in Lösung zu bringen.

Daher wurde in neuerer Zeit die Solubilisierung von Arzneistoffen durch grenzflächenaktive, mizellbildende Substanzen bzw. die Bildung von Cyclodextrin-Einschlußverbindungen beschrieben. Beide Anwendungen besitzen aber den wesentlichen Nachteil, daß primär gelöster Arzneistoff im Organismus tatsächlich nicht frei vorliegt, sondern aus seinem Komplex mit dem Hilfsstoff freigesetzt werden muß. D. h. insgesamt wird die Arzneistoff-Freigabe so eher verschlechtert als verbessert. Abgesehen davon sind Nebenwirkungen durch grenzflächenaktive Substanzen nicht auszuschließen.

Eine Oberflächenvergrößerung von Arzneistoffen ist durch Mikronisation möglich. Diese Verarbeitung ist jedoch sehr schwierig und aufwendig und hat ihre Grenze bei einer Partikelgröße von  $\geq 1 \mu\text{m}$ . Je kleiner die Pulverpartikel jedoch sind, desto stärker neigen sie zur Aerophilie und der Benetzungsgrad bei Kontakt mit Lösungsmitteln (effektive Oberfläche A) wird gering — die Lösegeschwindigkeit wird eher herabgesetzt. Daher wird fast immer der Zusatz von hydrophilen Trägerstoffen notwendig.

Weitere bekannte Verfahren zur Herstellung kleiner Partikel sind z. B. die folgenden:

Violanto (US-A-48 26 689) beschreibt eine Methode zur Herstellung von kolloid verteilten Partikeln von wasserunlöslichen organischen Verbindungen. Dabei sind aufwendige Testversuche notwendig, um optimale Werte für die Parameter Temperatur, Rührgeschwindigkeit und Zugabegeschwindigkeit der wäßrigen Präzipitationsflüssigkeit zur Lösung der festen Verbindung im organischen Lösungsmittel zu ermitteln. Denn nur die Einhaltung dieser Vorbedingungen sichert die Bildung der beschriebenen Partikel. Eine nachfolgende Trennoperation soll die Partikel von der organischen Flüssigkeit befreien. Stabilisierungsmaßnahmen erfordern unter Umständen eine recht zeit- und kostenaufwendige Zetapotentialmessung, nach der sich ein Zusatz von viskositätserhöhenden Stoffen bzw. Tensiden zur wäßrigen Präzipitationsflüssigkeit bemißt, der die Partikelaggregation verhindern soll.

Fessi (EP-A-02 75 796) beschreibt die Herstellung eines ebenfalls fein verteilten Systems mit Arzneistoffen, das jedoch ein definiertes Polymer als Trägersubstanz benötigt. Polymer und Arzneistoff werden in einem Lösungsmittel gelöst und mit einem Nichtlösungsmittel wird präzipitiert. Nachträglich müssen Schritte zur Abtrennung der Nanopartikel, z. B. durch Filtration oder Zentrifugation durchgeführt werden. Bei der Herstellung ist außerdem ein Stabilisatorzusatz (Tenside oder ähnliche Träger) notwendig, um die Partikelaggregation zu minimieren.

Bei den obigen Verfahren sind immer komplexe Zusatzstoffe notwendig, deren Einsatz weder gezielt vorherbestimmt werden kann, noch aus den eingangs erwähnten Gründen (toxikologische Risiken) wünschenswert ist. Daher ist eine einfache Herstellung von stabilen Nanosolen mit möglichst wenig Fremdzusätzen entscheidend für pharmazeutisch relevante Anwendungen.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die Bioverfügbarkeit von in Wasser schwer löslichen anorganischen und organischen Verbindun-

gen, insbesondere Arzneistoffen, durch Erhöhung ihrer Lösegeschwindigkeit ohne Zusatz von schädlichen Hilfsstoffen zu verbessern. Diese Aufgabe wird durch das Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 und 23 sowie durch das Nanosol gemäß den Ansprüchen 37 und 52 gelöst.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch das Nanosol gemäß Anspruch 52 zur Verwendung bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung mit verbesserter Bioverfügbarkeit, welche dieses Nanosol als Wirkkomponente enthält, sowie die betreffenden pharmazeutischen Zubereitungen gemäß Anspruch 46 bis 51.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin pharmazeutische Zubereitungen zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten z. B. Herz- Kreislauferkrankungen, Rheuma oder Gicht, Diabetes, usw. wenn sie einen Arzneistoff, z. B. Nifedipin, Indometacin, Glibenclamid usw. in Form von Nanopartikeln in einem stabilen kolloid-dispersen System mit Gelatine enthalten.

Gelatine ist ein aus kollagenhaltigem Material gewonnenes Skleroprotein, das je nach Herstellungsprozeß unterschiedliche Eigenschaften hat. Sie besteht im wesentlichen aus vier Molekulargewichtsfraktionen, die die physikalisch-chemischen Eigenschaften in Abhängigkeit vom Molekulargewicht und prozentualem Gewichtsanteil beeinflussen. Je höher z. B. der Anteil Mikrogel ( $10^7$  bis  $10^8$  D) liegt, desto höher ist auch die Viskosität der wäßrigen Lösung. Handelsübliche Sorten enthalten bis zu 15 Gewichtsprozent. Die Fraktion der  $\alpha$ -Gelatine und deren Oligomere ( $9,5 \cdot 10^4/10^5$  bis  $10^6$  D) sind entscheidend für die Gelfestigkeit und liegen üblicherweise zwischen 10 und 40 Gewichtsprozent. Molekulargewichte unterhalb der  $\alpha$ -Gelatine werden als Peptide bezeichnet und können in herkömmlichen Gelatinequalitäten (niedrigbloomig) bis zu 80 Gewichtsprozent betragen.

Je nach Aufarbeitung des Rohmaterials (saurer oder basischer Aufschluß) erhält man Gelatinen, deren isoelektrische Punkte unterschiedlich sind. Für sauer aufgeschlossene Gelatinen liegt der IEP zwischen 6,3 und 9,5 (Gelatine Typ A), für basisch aufgeschlossene Gelatinen zwischen 3,5 und 6,5 (Gelatine Typ B). Durch die unten angegebenen, speziellen Herstellungsverfahren können auch andere IEP's erzielt werden. Allen Gelatinearten gemeinsam ist jedoch ihr amphoterer Verhalten in wäßrigem Milieu. Bei pH-Werten, die nicht mit dem IEP identisch sind, liegt das Makromolekül immer geladen vor.

Kolloidale Dispersionen sind i.a. metastabil und flokken daher aus bzw. sedimentieren. Durch das Überwiegen der destabilisierenden Kräfte, verursacht durch van der Waals-Anziehung, ist die elektrostatische Abstößung der an der Oberfläche einheitlich geladenen Partikeln zu gering, so daß größere Partikel auf Kosten der kleineren wachsen, was als Ostwald-Reifung bezeichnet wird.

Überraschenderweise zeigt sich bei der Lösung der oben genannten Aufgabe, daß bei Gelatine die Einstellung ihres Ladungszustandes durch die Protonierung bzw. Deprotonierung relativ zum isoelektrischen Punkt (IEP) völlig ausreichend ist, um erfindungsgemäß eine in Wasser schwer lösliche organische Verbindung, insbesondere einen solchen Arzneistoff in Form eines Nanosols zu stabilisieren.

Im Rahmen der Erfindung hat sich nun gezeigt, daß die geladenen, kolloiden Arzneistoffpartikel dann stabilisiert werden, wenn ein Ladungsausgleich zwischen die-

sen Partikeln und einer gegensinnig geladenen Gelatine, einem Kollagenhydrolysat bzw. einem Gelatinederivat erreicht ist. Dieser Zustand ist der isoionische Punkt (IIP). Dabei zeigt sich erstaunlicherweise, daß die Ostwald-Reifung der kolloiden Arzneistoffpartikel gemäß der Erfindung unterbunden wird. Die Partikel liegen nahezu monodispers vor und sind am Wachstum gehindert. Das Gesamtsystem wird dann als erfindungsgemäßes Nanosol bezeichnet.

Fig. 1 zeigt eine schematische Darstellung der einstellbaren Ladungszustände von Gelatinen in Abhängigkeit vom pH-Wert und IEP, wobei der IEP je nach Herstellungsart zwischen 3,5 und 9,5 liegen kann. Unterhalb von pH 3,5 sind fast alle Gelatinetypen positiv geladen. Im basischen Bereich oberhalb von pH 9,5 sind alle Gelatinetypen negativ geladen.

Erfindungsgemäß wird daher die Tatsache ausgenutzt, daß Gelatinen, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate (nahezu unabhängig von der Viskosität) dann zu einem stabilen kolloiddispersen Systems in Nanosolform führen, wenn der isoionische Ladungszustand zwischen Arzneistoffpartikel und Gelatine, Kollagenhydrolysat oder Gelatinederivat vorliegt.

Dagegen wurde Gelatine nach dem Stand der Technik nur zur Stabilisierung eines anorganischen, kolloiddispersen Systems eingesetzt. So beschreibt z. B. das DAB 9 eine kolloidale Injektionslösung von radioaktivem Gold, die mit Gelatine hergestellt ist. Man stellte sich dabei lediglich vor, daß sich das Makromolekül als "Kittsubstanz" zwischen den einzelnen Kolloidpartikeln befindet und so eine Teilchenaggregation verhindert werde. Dagegen war über den Stabilisierungsmechanismus, z. B. für Arzneistoffe, bisher nichts bekannt.

Weitere Patentanmeldungen der ALFATEC-Pharma GmbH, gegebenenfalls auch der PAZ Arzneimittelentwicklungsgesellschaft mbH, von demselben Tage betreffen die Akutform von 2-Arylpropionsäurederivaten (11 AL2704), die Retardform von Dihydropyridinderivaten (11 AL2705), die Akutform von S- und R-Ibuprofen (11 AL2706), die Retardform von S- und R-Ibuprofen (11 AL2707), die Akutform von S- und R-Flurbiprofen (11 AL2708), die Retardform von S- und R-Flurbiprofen (11 AL2709), die Akutform von Glibenclamid (11 AL2710) und die Akut- bzw. Retardform von Indolylessigsäurederivaten (11 AL2711 bzw. 11 AL2712). Ihre Offenbarung wird auch zum Gegenstand der Offenbarung der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.

Der Beladungsgrad der erfindungsgemäßen Nanosole mit Arzneistoff, ausgedrückt in g Arzneistoff pro g Gelatine, Kollagenhydrolysat oder Gelatinederivat, richtet sich im allgemeinen nach der Dosierung für den betreffenden Arzneistoff. Er kann 1 : 200 bis 1 : 0,5 betragen, beträgt üblicherweise 1 : 50 bis 1 : 1, insbesondere 1 : 20 bis 1 : 3. Damit ist das Nanosol erstaunlicherweise geradezu für solche Arzneistoffe sehr gut geeignet, die gewöhnlich hoch dosiert werden müssen, wie z. B. Ibuprofen (Einzeldosis für analgetische Therapie = 200 mg, für Rheumatherapie = 400 mg). Eine erfindungsgemäße Verbesserung der Bioverfügbarkeit bedeutet hier eine Dosisreduktion, deren Tragweite für eine Therapie entscheidend sein kann. Mit weniger Arzneistoff ist somit eine effizientere Therapie mit geringerer toxischer Belastung des Organismus möglich.

Die Arzneistoffpartikel im erfindungsgemäßen Nanosol haben bevorzugt eine durchschnittliche Teilchengröße von 10 bis 800 nm, insbesondere unterhalb von 400 nm.

Der Arzneistoff für die erfindungsgemäßen Nanosole

hat bevorzugt eine Löslichkeit in Wasser bei Raumtemperatur von kleiner als 5 g/l, insbesondere kleiner als 1 g/l.

Sofern erforderlich, können übliche pharmazeutische Hilfsstoffe und/oder weitere Makromoleküle unter Beachtung der Stabilität dem erfindungsgemäßen Produkt in flüssigem oder getrocknetem Zustand zugesetzt werden.

Ein Zusatz von z. B. Polyvinylpyrrolidon hat sich technologisch als besonders geeignet erwiesen. Dabei wird insbesondere bei niedermolekularem PVP (z. B. PVP K 15) die Stabilität des Nanosols nicht verringert. Das Mengenverhältnis Gelatine zu Polyvinylpyrrolidon kann dabei beispielsweise im Bereich von 5:1 bis 500:1 liegen.

Nanosole können sich für die üblichen Applikationsarten eignen. Z. B. sind die erfindungsgemäßen Nanosole bei Verwendung von kaltwasserlöslicher/modifizierter Gelatine zur Anwendung als Parenteralia geeignet. Modifizierte Gelatine kann z. B. ein handelsüblicher Plasmaexpander sein. Weiterhin können die Nanosole zur pulmonalen Applikation oder zur transdermalen Applikation (z. B. halbfeste Arzneiform) verwendet werden. Insbesondere eignen sie sich jedoch zur sublingualen und zur peroralen Applikation und für Arzneiformen mit bioadhäsiven Eigenschaften.

Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ergibt sich aus der großen Variationsbreite der verwendbaren Gelatinesorten, die vorteilhafterweise zu vereinfachten technologischen Anwendungen führt. So kann man durch Verwendung von sich schnell auflösenden Gelatinesorten zu Akutformen des Nanosols auf Tablettenbasis gelangen, die fast ausschließlich aus einem Hilfsstoff bestehen (z. B. Direkttablettierung). Darüber hinaus läßt sich ein erfindungsgemäß hergestelltes Nanosol selbst bei Verwendung von hochmolekularen Gelatinequalitäten unproblematisch sprüh- oder gefrier-trocknen.

Sprühgetrocknete Nanosole ergeben ein leicht dosierbares bzw. granulierbares Pulver, das zu peroralen Arzneiformen wie z. B. Hartgelatine kapseln, Granulaten/Pellets oder Tabletten weiterverarbeitet werden kann.

Werden die erfindungsgemäßen Nanosole (mit oder ohne übliche Gerüstbildner) lyophilisiert, lassen sich besonders schnell freisetzende Arzneiformen entwickeln, wobei Gelatinen mit hohem Peptidanteil bevorzugt sind.

Für die Entwicklung von peroralen Retardarzneiformen lassen sich vorteilhaft Retard-Nanosole darstellen, wie sie beispielsweise in der Patentanmeldung mit dem Titel "Sol-gesteuerte Thermokolloidmatrix auf Gelatinebasis für perorale Retardarzneiformen" (11 AL2713) desselben Anmelders vom selben Tag beschrieben werden, deren Offenbarung auch zum Gegenstand der Offenbarung der vorliegenden Patentanmeldung gemacht wird.

Einzelheiten über spezielle Arzneiformen, die schwer lösliche Wirkstoffe in Akut- und/oder Retard-Nanosolform enthalten, können aus den bereits erwähnten Anmeldungen entnommen werden.

Weiterhin eignen sich für die erfindungsgemäßen Nanosole Arzneistoffe mit problematischer Bioverfügbarkeit, insbesondere,

1. aus der Gruppe der starken Analgetika, z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Pentazocin, Pethidin, Buprenorphin;

2. aus der Gruppe der Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR), z. B. Indometacin, Diclofenac, Naproxen, Ketoprofen;

3. aus der Gruppe der  $\beta$ -Sympatholytica, z. B. Propranolol, Alprenolol, Atenolol, Bupranolol;

4. aus der Gruppe der Steroidhormone, z. B. Beta-methason, Dexamethason, Methylprednisolon, Fludrocortison und Ester, Ethinylestradiol, Medroxyprogesteronacetat;

5. aus der Gruppe der Tranquillizer, z. B. Oxazepam, Diazepam;

6. aus der Gruppe der  $\alpha$ -Sympatholytica, z. B. Dihydroergotamin;

7. aus der Gruppe der Hypnotika, z. B. Secbutabarbital, Secobarbital, Pentobarbital;

8. aus der Gruppe der tricyclischen Antidepressiva, z. B. Nortriptylin, Clomipramin, Amitriptylin;

9. aus der Gruppe der Neuroleptika, z. B. Chlorpromazin, Chlorpromazin, Haloperidol, Trifluopromazin;

10. aus der Gruppe der Gichtmittel, z. B. Benzbromaron, Allopurinol;

11. aus der Gruppe der Antiparkinsonmittel, z. B. Levodopa;

12. aus der Gruppe der Koronartherapeutika oder Calciumantagonisten z. B. Nifedipin u. a. Dihydropyridinderivate, Gallopamil;

13. aus der Gruppe der Antihypertensiva, z. B. Clonidin, Methyldopa, Dihydralazin, Diazoxid;

14. aus der Gruppe der Diuretika, z. B. Mefrusid, Hydrochlorothiazid, Furosemid, Triamteren, Spiro-nolacton;

15. aus der Gruppe der oralen Antidiabetika, z. B. Tolbutamid, Glibenclamid;

17. Digitalisglykoside;

18. Antiarrhythmika;

19. Antibiotika/Chemotherapeutika;

20. Antiepileptika;

21. Antikoagulantia;

22. Spasmolytika;

23. Antimykotika;

24. Hormone;

25. Venentherapeutika;

26. Immunsuppressiva;

27. Tuberkulostatika;

28. Virustatika;

29. Zytostatika;

30. Provitamine und Vitamine;

31. Phytopharmaka

32. aus der Gruppe der Arzneistoffe zur Behandlung von erworbener Immunschwäche (AIDS).

Im Sinne der oben genannten Arzneistoffliste sind auch enantiomerreine Wirkstoffe oder Pseudoracemate erfindungsgemäß geeignet.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Nanosole für Wirkstoffe aus dem Bereich der diätetischen Lebensmittel verwendet werden.

Es hat sich erstaunlicherweise im Rahmen der vorliegenden Erfindung gezeigt, daß sich eine Vielzahl von Arzneistoffen in Nanosolform überführen lassen, wenn nach Auswahl einer geeigneten Gelatine (Typ A oder B mit charakteristischem isoelektrischem Punkt, Molekulargewicht, usw.) eine solche Nettoladung des Moleküls eingestellt wird, die zur Ladungsneutralität (isoionischer Punkt = IIP) mit den geladenen Arzneistoffpartikeln führt und eine für den Arzneistoff (Säure, Base oder Neutralstoff bzw. amphoterer Stoff) geeignete erfin-

dungsgemäße Herstellung wählt.

Das erfindungsgemäß erhaltene Produkt verhält sich pharmazeutisch gesehen wie eine echte Lösung, ohne jedoch die Probleme des Standes der Technik aufzuweisen; d. h. auf pharmakologisch bedenkliche Hilfsstoffe kann verzichtet werden.

Erfindungsgemäß werden also vor allem folgende Vorteile gegenüber dem Stand der Technik erzielt:

- in Wasser schwer lösbare anorganische und organische Verbindungen werden in eine Form mit neuen Eigenschaften gebracht;
- das Verfahren ist auf nahezu alle schwerlöslichen anorganischen und organischen Verbindungen anwendbar;
- es ist einfach und ohne aufwendige Geräte und Apparaturen durchzuführen;
- im Körper schlecht lösliche bzw. resorbierbare Arzneistoffe können so in eine Form überführt werden, die sich wie eine echte Lösung verhält;
- dies gelingt ohne chemische Veränderung, z. B. ohne die Bildung eines Derivates, oder Bildung eines chemischen Komplexes;
- dies gelingt ohne Zusatz von grenzflächenaktiven oder hydrotropen Substanzen;
- in dieser Form sind schwer lösbare Verbindungen in vivo schneller und vollständiger resorbierbar;
- die Dosierung kann reduziert werden;
- die erhaltene Form ist lagerstabil;
- das Biopolymer Gelatine oder ihr Derivat ist ein toxikologisch unbedenklicher Hilfsstoff;
- Gelatine in Akut- bzw. Retardformen trägt zu einer guten Verträglichkeit des erfindungsgemäß formulierten Arzneistoffs bei;
- die angegebenen Herstellungsverfahren sind wirtschaftlich.

Bei besonders schonender Herstellungsweise kann man Gelatinesorten erhalten, die nur einen geringen Anteil an rechtsdrehenden Aminosäuren aufweisen und somit ähnlich aufgebaut sind wie das native Kollagenmolekül. Diese peptidarmen Gelatinen zeichnen sich zum Beispiel durch besonders kurze Erstarrungszeiten aus. Eine solche Gelatine ist erfindungsgemäß besonders geeignet. Es können jedoch auch handelsübliche Gelatinen der o.g. Zusammensetzung, stark abgebaute Gelatinen (Kollagenhydrolysate bzw. kaltwasserlösliche Gelatine), modifizierte Gelatinen und fraktionierte Gelatine (Einzelfractionen bzw. deren Mischung) zur Herstellung von Nanosolen gemäß der Erfindung geeignet sein.

Ein zu hoher Anteil an Fremdionen (Aschegehalt > 2%) kann sich störend auswirken und sollte durch Entsalzung mit Ionenaustauschharzen entfernt werden (s. allgemein zur Gelatine: Ullmann, Encyclopädie der technischen Chemie, 3. Aufl. 1954 Bd. 10 und 4. Aufl. 1976 Bd. 12, S. 211; H.E. Wunderlich: Wenn es um Gelatine geht — Herausgeber: Deutscher Gelatine-Verbraucherdienst, Darmstadt (1972); I. Tomka, Gelatine, in: W. Fahrig, U. Hofer, Die Kapsel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1983, S. 33—57.

Gegenüber handelsüblichen Produkten führt die Verwendung von Gelatine, die auf spezielle Weise hergestellt wurde, zu erfindungsgemäß beschriebenen Nanosolen mit erhöhter Stabilität.

Beispiele für die Herstellung erfindungsgemäß besonders geeigneter Gelatinequalitäten werden unten gege-

ben.

Beispiele für die Herstellung von erfindungsgemäß besonders geeigneten Gelatinesorten mit isoelektrischen Punkten von 3,5 bis 9,5

#### Beispiel I

Verfahren zur Erzielung eines IEP's von 7,5 bis 9,5

Kollagenhaltiges Ausgangsmaterial wie z. B. Schweineschwarten werden mit einer wäßrigen Lösung einer 0,45 N Mineralsäure, vorzugsweise Schwefelsäure, im Flottenverhältnis 1:1 12 bis 20 Stunden behandelt. Anschließend wird der Säureüberschuß durch mehrmaliges Waschen entfernt, wobei zur Abkürzung des Verfahrens Natriumhydrogencarbonat verwendet werden kann. Die Extraktion des sudreifen Materials erfolgt mit heißem Wasser bei 55—80°C bei einem pH von 2,5 bis 4,5. Bei pH-Werten unterhalb von 3,5 kann ein IEP von 8,5 bis 9,5 erreicht werden, bei pH-Werten oberhalb 3,5 liegt der IEP bei 7 bis 8,5. Auf diese Weise lassen sich verschiedene IEP's von 7 bis 9,5 in direkter Abhängigkeit vom pH-Wert während der Extraktion erzielen.

Nach der Verfahrensstufe der Extraktion wird die wäßrige Lösung neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet.

Durch dieses Verfahren kann man weiterhin in Abhängigkeit von der gewählten Temperatur während der Extraktion Gelatinesorten mit hohen bis mittleren Molekulargewichtsverteilungen erhalten.

Bei Temperaturen von 50—55°C erhält man besonders hochviskose und hochbloomige Qualitäten. Gelatinesorten mit niedrigem Molekulargewicht bzw. kaltwasserlösliche Gelatinen können durch gezielten Abbau mit Kollagenasen erhalten werden.

#### Beispiel II

Verfahren zur Erzielung eines IEP's von 4 bis 7,5

Das kollagenhaltige Ausgangsmaterial wird zur Entfernung von Fremdstoffen zunächst gewaschen, zerkleinert und anschließend durch Zusatz von Magnesit, Natronlauge oder Calciumhydroxid durch gründliches Vermischen im Flottenverhältnis 1:1,2 homogen alkalisch gemacht. Das so vorbehandelte Material wird kurzzeitig druckhydrolytisch bei  $1,01 \cdot 10^5$  bis  $2,02 \cdot 10^5$  Pa und einem pH-Wert der wäßrigen Lösung von 8—14 aufgeschlossen. Nach dem Aufschluß wird sofort neutralisiert und die noch heiße wäßrige Gelatinelösung wie üblich filtriert, entsalzt, aufkonzentriert und getrocknet.

Nimmt man ein schwach basisches Aufschlußmittel wie Magnesit, erhält man einen IEP von 6 bis 7,5, sofern man bei  $1,01 \cdot 10^5$  Pa arbeitet. IEP's von 5 bis 6 erhält man bei Einsatz einer verdünnten Kalkmilchsuspension und bei Verwendung von 0,005 bis 0,1 N Natronlauge können IEP's von 4 bis 5 erzielt werden.

Gelatinesorten mit geringem Racemisierungsgrad und niedrigem Peptidanteil lassen sich bei Druckverhältnissen von  $1,01 \cdot 10^5$  Pa und Verweilzeiten von maximal 10 Min. erreichen.

Mittel- bis niedrigmolekulare bis hin zu kaltwasserlöslichen Sorten ergeben sich durch entsprechend längere Verweilzeiten.

## Beispiel III

## Verfahren zur Erzielung eines IEP's von 3,5 bis 6

Kollagenhaltiges Ausgangsmaterial, vorzugsweise Spalt bzw. Ossein, wird nach der Eingangswäsche einem Kurzzeitäscher unterworfen. Hierbei bieten sich zwei Verfahrensvarianten im Flottenverhältnis 1:1,3 an, die entweder eine gesättigte Kalkmilchsuspension oder eine 0,1 bis 1 N Natronlauge zum Einsatz bringen.

Bei Verwendung einer Kalkmilchsuspension wird das Rohmaterial unter ständiger Bewegung maximal 3 bis 4 Wochen aufgeschlossen. Anschließend wird das Material durch Säurezugabe neutralisiert und mehrmals gewaschen. Die weitere Aufarbeitung folgt wie üblich. Auf diese Weise lassen sich IEP's von 4 bis 6 einstellen.

Bei Einsatz von Natronlauge läßt sich der Äscherprozeß nochmals verkürzen, wobei bei Konzentrationen von 1 N Natronlauge das Material je nach Zerkleinerungsgrad bereits nach 6—12 Stunden aufgeschlossen ist. Die Neutralisation erfolgt mit äquimolaren Mengen Mineralsäure und die Neutralsalze werden durch mehrmaliges Waschen oder durch Entsalzen der in der Extraktion gewonnenen wäßrigen Gelatinelösung entfernt. Bei dieser Verfahrensvariante lassen sich IEP's von 3,5 bis 5 erhalten.

Besonders peptidarme Gelatinesorten werden bei kurzer Verweilzeit im Äscher erhalten. Man kann so Gelatinesorten mit hoher bis mittlerer Molekulargewichtsverteilung ( $M = 10^4 - 10^7$  D) erhalten.

Niedrigmolekulare bis kaltwasserlösliche Gelatinesorten kann man durch thermischen Abbau bzw. enzymatisch erhalten.

Wie eingangs schon erwähnt und wie aus Fig. 1 ersichtlich ist, hängt die absolute, maximal mögliche Nettoladung eines einzelnen Gelatinemoleküls hauptsächlich von der Anzahl der freien COOH- und NH<sub>2</sub>-Gruppen und dem pH-Wert der Lösung ab. Da sich Typ A, B, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate in der Anzahl freier COOH-Gruppen unterscheiden, ist damit auch ihre maximal mögliche Nettoladung unterschiedlich. Bei Gelatinederivaten kann der Ladungszustand zusätzlich von der Art der Kodifizierung abhängen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wählt man in einem Vortest die geeignete Gelatine und den geeigneten pH-Wert aus.

Zunächst wird ein den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs angepaßter Arbeits-pH-Bereich gewählt. Als physikalisch-chemische Eigenschaft des Arzneistoffs sind vor allem zu berücksichtigen: Die Löslichkeit (in organischen Lösungsmitteln bzw. Wasser), seine Eigenschaft als Säure, Base oder Neutralstoff sowie seine Stabilität gegenüber Säuren und Laugen.

In einem ersten Schnelltest wird festgestellt, welche Ladung die ausgefällten Partikel besitzen. Daraus ergibt sich, unter Berücksichtigung des Arbeits-pH-Bereichs, die Wahl eines geeigneten Gelatinetyps. Sind die Teilchen beispielsweise negativ geladen, sucht man eine Gelatine aus, die unter den gegebenen pH-Bedingungen positiv geladen ist. Dieser Schnelltest zur Feststellung der Partikelladung hat die Vorteile, daß er ohne großen apparativen und zeitlichen Aufwand durchgeführt werden kann. So kann auf eine zeitaufwendige und ungenaue Zeta-Potential-Messung gänzlich verzichtet werden.

In vielen Fällen wird es ausreichend sein, für diesen Schnelltest zwei handelsübliche Gelatinen Typ A und B

mit einem IEP von 9,5 bzw. 3,5 mit Peptidanteilen <30% und einer Bloomzahl von 200, die weiterhin als Standardgelatinen bezeichnet werden, bei einem pH-Wert von 6 in die Solform zu überführen (5%ige wäßrige Lösung) und den Arzneistoff in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, Isopropanol oder Aceton, zu lösen und jeweils mit den Gelatinelösungen homogen zu mischen. Bei gleicher Dosierung des Arzneistoffs wird sich bei der in ihrem Ladungszustand nicht geeigneten Gelatine ein kolloidales System entweder nicht ausbilden oder sofort instabil werden bzw. der Arzneistoff ausflocken. Sind die entstehenden Partikel negativ geladen, werden sie eher von Gelatinelösung mit Typ A, der bei einem pH-Wert von 6 positiv geladen ist, stabilisiert als von der Lösung mit Gelatine Typ B; im Gegenteil wird in diesem Fall Typ B entweder kein kolloidales System ausbilden oder das System sofort destabilisieren. Das Ausflocken der Teilchen läßt sich z. B. über eine einfache Trübungs-Messung verfolgen.

Bei diesem Schnelltest muß auf jeden Fall der Arbeits-pH-Bereich beachtet werden. Man kann auch andere Gelatinen als Standard auswählen, sie müssen jedoch in ihrem IEP so gewählt werden, daß sie bei diesem pH-Wert entgegengesetzte Nettoladung tragen (siehe auch Fig. 1). In den meisten Fällen werden die besagten Standardgelatinen Typ A und B für diesen Schnelltest ausreichen.

Ausgehend vom Ergebnis des Vorversuchs werden nun durch schrittweise Variation des IEP's durch Verwendung entsprechender Gelatinesorten und des pH-Wertes der Lösung in kleineren Bereichen (z. B. 0,1 pH-Schritte) die optimalen Bedingungen zur Bildung der Nanosole ermittelt. D.h. es muß das Stabilitätsoptimum, das durch den isoionischen Punkt (IIP) gekennzeichnet ist, gefunden werden, um eine ausreichende Stabilität für die genannten pharmazeutischen Anwendungen zu gewährleisten.

Es kann durchaus der Fall sein, daß eine im Sinne der Erfindung akzeptable Stabilität der Nanosole bereits in einem engeren pH-Bereich (ca. 0,5 Einheiten) um den isoionischen Punkt gefunden wird, so daß eine Einstellung dieses Punktes selbst nicht unbedingt notwendig ist. Andererseits können auch mehrere Gelatinen zu den gleichen, stabilen Ergebnissen führen. So kann beispielsweise (Beispiel 5) mit dem oralen Antidiabetikum Glibenclamid bei einem Gelatinetyp B mit einem IEP von 5,5 das Stabilitätsoptimum bei einem pH-Wert von 3,2 liegen, während bei einem Gelatinetyp B mit einem IEP von 3,8 das Stabilitätsoptimum bei einem pH-Wert von 2,2 liegt.

Gekennzeichnet durch ein Stabilitätsmaximum wurde in beiden Fällen der isoionische Punkt erreicht (die Abhängigkeit der Nettoladung vom pH-Wert und dem IEP muß nicht linear sein, da sie durch den pK<sub>s</sub>-Wert der vorhandenen COOH- bzw. NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-Gruppen gegeben ist).

Erfindungsgemäß können auch andere makromolekulare Stoffe neben Gelatine, Kollagenhydrolysaten, fraktionierter Gelatine oder Gelatinederivaten in geringen Anteilen (maximal 5 Gew.-%) zugesetzt werden. Dabei kann es sich um amphotere bzw. geladene Stoffe, wie beispielsweise Albumine, Casein, Glykoproteine oder andere natürliche oder synthetische Polypeptide handeln. In besonderen Fällen können auch anionische Polymere wie z. B. Alginate, Gummi arabicum, Pektine, Polyacrylsäuren u. a. geeignet sein.

Es werden erfindungsgemäß mehrere Verfahren zur



Herstellung der Nanosole vorgeschlagen. Dabei handelt es sich um eine beispielhafte, unvollständige Aufzählung. Der Fachmann kann aufgrund seines Fachwissens selbstständig weitere Varianten im Rahmen der vorliegenden Erfindung ausarbeiten:

#### Verfahren I

Dieses kann angewendet werden, wenn der Arzneistoff in einer Mischung aus:  
einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser, oder  
aus mehreren mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln und Wasser löslich ist:

- a) eine in den Vorversuchen ausgewählte Gelatine wird mit Wasser in Solform überführt;
- b) der in den Vorversuchen gefundene pH-Wert der Lösung wird eingestellt;
- c) ein oder mehrere mit Wasser mischbare(s), organische(s) Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol oder Methanol, wird/werden zu dieser Lösung gegeben;
- d) der Arzneistoff wird in fester Form zu der Lösung gegeben und gelöst;
- e) das/die organische(n) Lösungsmittel wird/werden entfernt, vorzugsweise durch Eindampfen in Vakuum; dabei entsteht das Nanosol;
- f) die kolloid-disperse Lösung wird anschließend, vorzugsweise durch Sprüh- oder Gefriertrocknung, getrocknet.

Das organische Lösungsmittel hat die Aufgabe, den Arzneistoff zu lösen und verändert auch die Hydrathülle der Gelatinemoleküle

#### Verfahren II

Diese Ausführungsform kann angewendet werden, wenn der Arzneistoff eine Säure oder eine Base ist, deren Salz in Wasser löslich ist:

- a) eine in den Vorversuchen ausgewählte Gelatine wird mit H<sub>2</sub>O in die Solform überführt;
- b) es wird ein solcher pH-Wert eingestellt, der die Salzbildung des Arzneistoffs ermöglicht;
- c) der Arzneistoff wird unter Salzbildung in dem Gelatinesol gelöst;
- d) durch Zugabe von Alkohol oder ähnlichen organischen Lösungsmitteln kann die Hydrathülle der Gelatinemoleküle gelockert werden;
- e) durch Zugabe einer geeigneten Menge Säure oder Base wird der PH-Wert eingestellt, der zur Bildung des isoionischen Punkts (IIP) führt, dabei entsteht das Nanosol;
- f) die kolloid-disperse Lösung wird wie in Verfahren I getrocknet.

Stufe d) ist fakultativ, jedoch bevorzugt.

#### Verfahren III

Diese Ausführungsform kann angewendet werden, wenn der Arzneistoff ein Neutralstoff ist:

- a) es wird ein Gelatinesol hergestellt, wie unter (1) a) und b) beschrieben.
- b) eine zweite Lösung aus einem mit Wasser misch-

baren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, Methanol, Isopropanol, Aceton und dem Arzneistoff wird hergestellt.

c) die beiden Lösungen werden vereinigt.

d) das organische Lösungsmittel wird entfernt und die kolloid-disperse Lösung wird getrocknet.

#### Verfahren IV

a) Wie unter (I) a) und b) beschrieben.

b) In einer zweiten Lösung wird ein kolloid-disperses System mit dem Arzneistoff kurzzeitig gebildet, jedoch ohne Gelatine.

c) Die unter (b) erhaltene Lösung wird kontinuierlich mit der Gelatinelösung vereinigt.

Bei Schritt (IV) c) kann die kontinuierliche Vermischung der unter (IV) a) und b) beschriebenen Lösungen zeitabhängig durch On-line-Messung der Teilchengröße mit einem geeigneten Verfahren, wie z. B. durch Laser-Licht-Streuung (BI-FOQELS On-line-Particle-Sizer), gesteuert werden. Damit ist es möglich, eine gewünschte Partikelgröße kontinuierlich einzustellen.

Alle genannten Verfahren sind auch für Kollagenhydrolysate und Gelatinederivate geeignet und können problemlos in den technischen Maßstab übertragen werden.

Die wesentlichen Schritte können weitgehend automatisiert ablaufen, wobei auch Verfahren I bis III kontinuierlich durchführbar sind.

Vorstehend wird ein pharmazeutisch applizierbares Nanosol und ein Verfahren zu seiner Herstellung mit verschiedenen Ausführungsformen beschrieben. Die Erfindung betrifft jedoch ganz allgemein ein Nanosol, d. h. ein stabiles hochdisperses System von in Wasser schwerlöslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen mit Gelatine, das gekennzeichnet ist durch

- a) eine innere Phase aus der oder den anorganischen und/oder organischen Verbindung(en), die eine Teilchengröße von 10 bis 800 nm aufweist (aufweisen) und eine negative oder positive Oberflächenladung besitzt (besitzen),
- b) eine äußere Phase aus Gelatine, Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat, welche(s) positiv oder negativ geladen ist,
- c) einen annähernd oder vollständig isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase.

Ein solches Nanosol kann als flüssige, wäßrige Nanodispersion vorliegen. Es kann aber auch als feste, resuspendierbare Nanodispersion vorliegen. Besonders bevorzugt ist ein Nanosol, bei dem die anorganische und/oder organische Verbindung oder organischen Verbindungen eine Partikelgrößenverteilung unterhalb 300 nm, insbesondere 10 bis 100 nm aufweist (aufweisen). Bei positiv geladenen Teilchen der organischen Verbindung(en) weist die Gelatine eine negative Nettoladung auf, während sie bei negativ geladenen Teilchen der organischen Verbindung(en) einen positive Nettoladung besitzt.

Das Verfahren zur Herstellung eines solchen Nanosols von in Wasser schwerlöslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen wird nach dem Verfahren durchgeführt, das vorstehend in Zusammenhang mit der Herstellung von pharmazeutisch applizierbaren Na-

nosolen beschrieben wurde.

Folgende Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

#### Beispiel 1

Arzneistoff:

Ibuprofen (Racemat), Wirkstoffsäure

Gelatinetyp:

handelsüblich, Typ B, 170 Bloom

Nanosol-Herstellung:

Analog-Verfahren I

Gewichtsverhältnis Gelatine/Arzneistoff:

1,5 : 1

Der Arbeits-pH-Bereich für Ibutropfen liegt vorzugsweise unterhalb seines  $pK_s$ -Wertes von 4,6.

Der Vortest bei pH 4,3 zur Ermittlung der Oberflächenladung der Ibuprofen-Partikel ergibt bei der Standardgelatine Typ B (IEP 3,5/200 Bloom) kein Nanosol. Unter gleichen Testbedingungen ergibt die Standardgelatine Typ A (IEP 9,5/200 Bloom) ein kurzzeitig stabiles Nanosol, bei dem die vorliegenden Ibuprofen-Partikel eine negative Oberflächenladung tragen.

Zur Ermittlung des Stabilitätsoptimums werden nun Gelatinesorten mit verschiedenen IEP's bei verschiedenen pH-Werten unterhalb pH 4,3 getestet. Die Meßreihe ergibt, daß sich eine Gelatine vom Typ B (IEP 4,9), die bei pH 3 eine positive Nettoladung trägt, am besten eignet. Das nach Verfahren Z gebildete Nanosol weist ein für pharmazeutische Anwendung geeignetes Stabilitätsmaximum auf.

500 g einer 3%igen wäßrigen Gelatinelösung oben genannten Typs werden auf pH 3 gebracht.

250 ml Ethanol 96% werden zugegeben.

10 g Ibuprofen werden in dieser Mischung gelöst, dann das organische Lösungsmittel evaporiert. Das so hergestellte Nanosol wird anschließend sprühgetrocknet und kann zur entsprechenden Arzneiform weiterverarbeitet werden.

Teilchengrößenmessungen mit einem BI-FOQELS On-line Particle Sizer ergeben zu 65% Teilchengrößen von 450 nm.

#### Beispiel 2

Man verfährt wie unter Beispiel 1, verwendet jedoch eine Gelatine, die nach Beispiel III (Gelatineherstellung) mit gleichem Bloomwert und gleichem IEP (4,9) gewonnen wurde.

Teilchengrößenmessung ergeben zu 70% Teilchengrößen von 265 nm.

#### Beispiel 3

Arzneistoff:

Dexamethason, Neutralstoff

Gelatinetyp:

Typ A, 220 Bloom, Herstellung Beispiel I

Nanosol-Herstellung:

analog Verfahren III

Gewichtsverhältnis Gelatine/Arzneistoff:

ca. 10 : 1

Der bei pH 7 analog Beispiel 1 durchgeführte Vortest ergibt im Falle des Neutralstoffs Dexamethason, daß eine Gelatine Typ A geeignet ist.

Eine Gelatine Typ A (IEP 7,9) mit einem positiven Ladungszustand bei pH 5,3 ergibt das Stabilitätsoptimum.

500 g einer 7,5%igen wäßrigen Gelatinelösung aus oben spezifizierter Gelatinesorte wird durch Säurezusatz auf pH 5,3 eingestellt.

3,5 g Arzneistoff werden in 100 ml Aceton gelöst.

Beide Lösungen werden gemischt und das entstandene Nanosol nach Entfernung des organischen Lösungsmittels sprühgetrocknet.

Die durchschnittliche Teilchengröße des Nanosols liegt zwischen 260 und 300 nm.

#### Beispiel 4

Man stellt das Nanosol wie in Beispiel 3 her, aber unter Verwendung einer Gelatine handelsüblicher Qualität mit gleichen Kennzahlen.

Die durchschnittlichen Teilchengrößen liegen im Bereich von 550 bis 630 nm:

#### Beispiel 5

Arzneistoff:

Glibenclamid, Wirkstoffsäure

Gelatinetyp:

Typ B, 100 Bloom, Herstellung Beispiel III

Nanosol-Herstellung:

analog Verfahren III

Gewichtsverhältnis Gelatine/Arzneistoff: 100 : 1

Der Arbeits-pH-Bereich für die schwache Wirkstoffsäure Glibenclamid liegt vorzugsweise unter ihrem  $pK_s$ -Wert von 6,3 bis 6,8.

Der erfindungsgemäße Vortest und die Meßreihe ergibt bei einem pH-Wert von 2,2 für den isoionischen Ladungszustand ein Optimum mit einer Gelatine Typ B (IEP 3,8).

Zur Nanosol-Herstellung werden nun 5 g Gelatine obigen Typs mit Wasser zu 5% in die Solform überführt.

50 mg Glibenclamid werden in 30 ml Ethanol 96% gelöst und mit der wäßrigen Gelatinelösung homogen vermischt.

Das entstandene Nanosol wird nach Abrotieren des organischen Lösungsmittels lyophilisiert.

Durchschnittliche Teilchengrößen liegen bei 130 nm.

#### Beispiel 6

Arzneistoff:

Propranolol, Wirkstoffbase

Gelatinetyp:

Typ B, 320 Bloom, Herstellung Beispiel II

Nanosol-Herstellung:

Analog-Verfahren II

Gewichtsverhältnis Gelatine/Arzneistoff: 4 : 1

Arbeits-pH-Bereich:



9.2

Nach Vortest ausgewählte Gelatine:  
Typ B / 320 Bloom, IEP 4,2

In einer warmen Gelatinelösung (64 g und 640 ml Wasser) werden 16 g Propranolol-Hydrochlorid bei pH 3 aufgelöst. Durch Zugabe von Natronlauge wird ein pH-Wert von 8,8 eingestellt, bei dem sich ein Nanosol der Propranolol-Base bildet. In diesem Fall ist der isoelektrische Ladungszustand nur annähernd erreicht.

Die durchschnittlichen Teilchengrößen variieren stärker und liegen im Bereich von 650 bis 780 nm.

#### Beispiel 7

Arzneistoff:  
Indometacin, Wirkstoffsäure

Gelatinetyp:  
Kollagenhydrolysat mit einem Peptidanteil von 90%,  
Herstellung Beispiel II

Nanosol-Herstellung:  
Analog-Verfahren II

Gewichtsverhältnis Gelatine/Arzneistoff:  
5 : 1

Der Vortest wird wie in Beispiel 1, jedoch bei einem pH-Wert von 4,0 durchgeführt.

Das Stabilitätsoptimum des Nanosols wird bei dem Kollagenhydrolysat mit einem IEP von 5,2 und einem pH-Wert der wäßrigen Arzneistoff/Gelatinelösung von 3,1 erreicht.

150 g des Kollagenhydrolysats werden in 2 l destilliertem Wasser aufgelöst. In dieser Lösung werden 30 g Indometacin suspendiert. Mit Natronlauge wird der pH-Wert des Systems zwischen 7 und 8 gehalten. Es wird solange weitergerührt, bis eine völlig klare Lösung entsteht. Danach wird durch Zugabe einer abgemessenen Menge Salzsäure der pH-Wert auf 3,1 eingestellt, bei dem sich spontan das Nanosol ausbildet.

Die erhaltene Nanosol-Lösung wird aufkonzentriert und sprühtrocknet. Das erhaltene Pulver wird zu einer Akutform weiterverarbeitet.

Teilchengrößenmessung ergibt zu 70% Teilchengrößen kleiner als 370 nm.

#### Beispiel 8

Arzneistoff:  
Nifedipin, Neutralstoff

Gelatinetyp:  
handelsüblich, Typ B, 60 Bloom

Nanosol-Herstellung:  
Analog-Verfahren III

Gewichtsverhältnis Gelatine/Arzneistoff:  
15 : 1

Die Herstellung erfolgt unter Lichtschutz (Gelblicht). Der Vortest wird analog Beispiel 1, jedoch bei einem pH-Wert von 6,0 durchgeführt.

Die anschließende Meßreihe zur Ermittlung des Stabilitätsoptimums ergibt eine Gelatine Typ B (IEP 4,7)

bei einem pH-Wert von 5,5.

600 g oben spezifizierter, vollentsalzter Gelatine und 40 g PVP K 15 werden bei 40°C in 8 l destilliertem Wasser gelöst und auf einen pH-Wert von 5,5 eingestellt.

40 g Nifedipin werden in 1,3 l Ethanol vollständig gelöst.

Beide Lösungen werden homogen vermischt und das entstandene Nanosol nach Entfernung des Alkohols sprühtrocknet. Das erhaltene Pulver wird in opake Hartgelatine kapseln mit einem Gehalt von 10 mg Nifedipin pro Kapsel abgefüllt.

Der Dissolutionstest (paddle) ergibt 100% Freisetzung nach 9 Minuten (75 Upm/ 900 ml 0,1 N HCl).

Die Bioverfügbarkeit wird in-vivo gegenüber herkömmlicher Kapselzubereitung mit mikronisiertem Nifedipin um 25% gesteigert. Maximale Blutspiegelwerte sind im Durchschnitt nach 20 Min. erreicht.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems von in Wasser schwerlöslichen Arzneistoffen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat nach ihrem (seinem) isoelektrischen Punkt (IEP) so auswählt, daß ihr (sein) IEP mit dem Ladungszustand der Arzneistoffpartikel so abgestimmt ist, daß die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat bei einem bestimmten pH-Wert mit dem ungelösten Arzneistoff zu Ladungsneutralität führt,

b) die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat in die wäßrige Solform überführt,

c) den pH-Wert in Abhängigkeit von dem IEP der Gelatine auf einen solchen Wert einstellt, daß die sich bildenden Nanopartikel des Arzneistoffes nahezu oder vollständig ladungsneutral stabilisiert werden, und

d) vor oder nach Stufe c) den Arzneistoff in dem wäßrigen Gelatinesol löst oder eine Lösung des Arzneistoffes mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe d) den gelösten Arzneistoff vor der Vereinigung mit dem wäßrigen Gelatinesol kurzzeitig in kolloid-disperse Form von Nanopartikeln überführt und die so erhaltene Dispersion von Nanopartikeln kontinuierlich mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man

e1) den Arzneistoff in Form von Nanopartikeln ausfällt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man

e2) die in Stufe d) erhaltene kolloid-disperse Lösung sprühtrocknet oder gefriertrocknet und so ein stabiles resuspendierbares Nanosol erhält, daß nach Wiederauflösung in wäßrigem Medium ein kolloid-disperses System in Nanosolform ergibt.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe d) den Arzneistoff in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst, zusetzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man den Arzneistoff, der eine Säure oder Base ist, in sein Salz überführt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel in Stufe b) dem wäßrigen Gelatinesol zusetzt und in Stufe d) den Arzneistoff in fester Form dieser Mischung zusetzt und damit löst.
8. Verfahren nach Anspruch 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß man das organische Lösungsmittel anschließend wieder entfernt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder 8 dadurch gekennzeichnet, daß man die Nanopartikel-Lösung anschließend trocknet.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung sprühtrocknet.
11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung gefriertrocknet.
12. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man vor Einstellung des pH-Wertes auf den isoelektrischen Punkt in Stufe c) den pH-Wert so einstellt, daß der Arzneistoff ein Salz bildet.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man im Anschluß an Stufe d) ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel zur Lockerung der Hydrathülle der Gelatinemoleküle zusetzt.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gekennzeichnet durch eine äußere Phase, die zusätzlich Polyvinylpyrrolidon in einem Gewichtsverhältnis von Gelatine zu Polyvinylpyrrolidon wie 5:1 bis 500:1 enthält.
15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Alkohol zusetzt.
16. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die kolloiden Teilchen kontinuierlich mit einer einstellbaren Partikelgröße herstellt.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Teilchengröße kontinuierlich mißt.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man es kontinuierlich durchführt.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Gelatine verwendet, bei der der native Zustand des Kollagens weitgehend erhalten ist.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Gelatine mit kurzer Erstarrungszeit (Peptidanteil < 20%) einsetzt.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Gelatine vom Typ A einsetzt.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Gelatine vom Typ B einsetzt.
23. Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems von in Wasser schwerlöslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man
  - a) eine Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat nach ihrem (seinem) isoelektrischen Punkt (IEP) so auswählt, daß ihr (sein) IEP mit dem Ladungszustand der Partikel der anorganischen und/oder organischen

Verbindung so abgestimmt ist, daß die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat bei einem bestimmten pH-Wert mit der ungelösten organischen Verbindung zu Ladungsneutralität führt,

b) die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat in die wäßrige Solform überführt,

c) den pH-Wert in Abhängigkeit von dem IEP der Gelatine auf einen solchen Wert einstellt, daß die sich bildenden Nanopartikel der anorganischen und/oder organischen Verbindung nahezu oder vollständig ladungsneutral stabilisiert werden, und

d) vor oder nach Stufe c) die anorganische und/oder organische Verbindung in dem wäßrigen Gelatinesol löst oder eine Lösung der anorganischen und/oder Verbindung mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe d) die gelöste anorganische und/oder organische Verbindung vor der Vereinigung mit dem wäßrigen Gelatinesol kurzzeitig in kolloid-disperse Form von Nanopartikel überführt und die so erhaltene Dispersion von Nanopartikeln kontinuierlich mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.

25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß man

e1) die anorganische und/oder organische Verbindung in Form von Nanopartikeln ausfällt.

26. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß man

e2) die in Stufe d) erhaltene kolloid-disperse Lösung sprühtrocknet oder gefriertrocknet und so ein stabiles resuspendierbares Nanosol erhält, das nach Wiederauflösung in wäßrigem Medium ein kolloid-disperses System in Nanosolform ergibt.

27. Verfahren nach Anspruch 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß man das organische Lösungsmittel anschließend wieder entfernt.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 25 und/oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß man die Nanopartikel-Lösung anschließend trocknet.

29. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung sprühtrocknet.

30. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung gefriertrocknet.

31. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß man vor Einstellung des pH-Wertes auf den isoelektrischen Punkt in Stufe c) den pH-Wert so einstellt, daß die organische Verbindung ein Salz bildet.

32. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß man im Anschluß an Stufe d) ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel zur Lockerung der Hydrathülle der Gelatinemoleküle zusetzt.

33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Alkohol zusetzt.

34. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß man die kolloiden Teilchen kontinuierlich mit einer einstellbaren Partikelgröße herstellt.

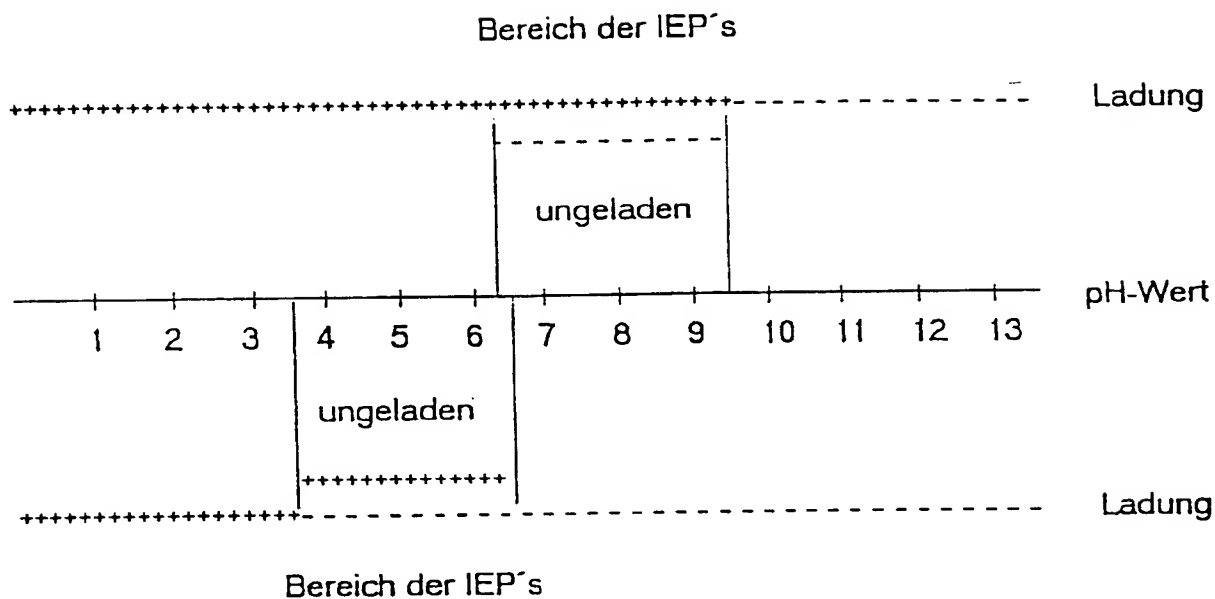
35. Verfahren nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß man die Teilchengröße kontinuierlich mißt.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß man es kontinuierlich durchführt.
37. Pharmazeutisch applizierbares Nanosol, d. h. stabiles kolloid-disperses System von in Wasser schwerlöslichen Arzneistoffen mit Gelatine gekennzeichnet durch
- a) eine innere Phase aus dem Arzneistoff, der eine Teilchengröße von 10–800 nm aufweist und eine negative oder positive Oberflächenladung besitzt,
  - b) eine äußere Phase aus Gelatine, einem Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat, welche(s) positiv oder negativ geladen ist,
  - c) einen annähernd oder vollständig isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase.
38. Nanosol nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß es als flüssige, wäßrige Nanodispersion vorliegt.
39. Nanosol nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß es als feste, resuspendierbare Nanodispersion vorliegt.
40. Nanosol nach einem der Ansprüche 37 bis 39, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff eine Partikelgrößenverteilung unterhalb 400 nm aufweist.
41. Nanosol nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff eine durchschnittliche Teilchengröße von 10 bis 800 nm, insbesondere von 10 bis 400 nm aufweist.
42. Nanosol nach einem der Ansprüche 37 bis 41, gekennzeichnet durch eine äußere Phase, die zusätzlich Polyvinylpyrrolidon in einem Gewichtsverhältnis von Gelatine zu Polyvinylpyrrolidon wie 5:1 bis 500:1 enthält.
43. Nanosol nach einem der Ansprüche 37 bis 42, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff eine Löslichkeit in Wasser bei Raumtemperatur von kleiner als 5 g/l, insbesondere kleiner als 1 g/l aufweist.
44. Nanosol nach einem der Ansprüche 37 bis 43, dadurch gekennzeichnet, daß bei negativ geladenen Arzneistoffpartikeln die Gelatine eine positive Ladung unterhalb einem pH-Wert von 9,5 in wäßriger Lösung aufweist.
45. Nanosol nach Anspruch 37 bis 43, dadurch gekennzeichnet, daß bei positiv geladenen Arzneistoffpartikeln die Gelatine eine negative Ladung oberhalb einem pH-Wert von 3,5 in wäßriger Lösung aufweist.
46. Nanosol nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine Tablette ist, die den Arzneistoff schnell freisetzt.
47. Nanosol nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine Tablette ist, die den Arzneistoff langsam freisetzt.
48. Nanosol nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine feste, pulverförmige, in Hartgelatinekapseln abgefüllte Nanodispersion darstellt.
49. Nanosol nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine halbfeste Arzneiform darstellt.
50. Nanosol nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine parenterale Arzneiform darstellt.
51. Nanosol nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine bioadhäsive Arzneiform darstellt.
52. Nanosol, d. h. stabiles hochdisperses System von in Wasser schwer löslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen oder Gemischen von anorganischen Verbindungen mit Gelatine, gekennzeichnet durch
- a) eine innere Phase aus der oder den organischen Verbindung(en), die eine Teilchengröße von 10–800 nm aufweist (aufweisen) und eine negative oder positive Oberflächenladung besitzt (besitzen),
  - b) eine äußere Phase aus Gelatine, einem Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat, welche(s) positiv oder negativ geladen ist,
  - c) einen annähernd oder vollständig isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase.
53. Nanosol nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, daß es als flüssige, wäßrige Nanodispersion vorliegt.
54. Nanosol nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, daß es als feste resuspendierbare Nanodispersion vorliegt.
55. Nanosol nach einem der Ansprüche 52 bis 54, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganische(n) und/oder organische(n) Verbindung(en) eine Partikelgrößenverteilung unterhalb 300 nm, insbesondere 10–100 nm aufweist (aufweisen).
56. Nanosol nach einem der Ansprüche 52 bis 55, gekennzeichnet durch eine äußere Phase, die zusätzlich Polyvinylpyrrolidon wie 5:1 bis 500:1 enthält.
57. Nanosol nach einem der Ansprüche 52 bis 56, dadurch gekennzeichnet, daß bei positiv geladenen Teilchen die Gelatine eine negative Ladung oberhalb einem pH-Wert von 3,5 in wäßriger Lösung aufweist.
58. Nanosol nach einem der Ansprüche 52 bis 56, dadurch gekennzeichnet, daß bei negativ geladenen Teilchen die Gelatine eine positive Ladung unterhalb von einem pH-Wert von 9,5 in wäßriger Lösung aufweist.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1

Gelatinetyp A



Gelatinetyp B

Ladungsverteilungen in den Gelatinetypen A (sauer) und B (alkalisch)

IEP = isoelektrischer Punkt